

## ILL Document Delivery



REG-14255951

VAUZGE

NLM -- W1 ZH325AG (Gen)

US PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
SCIENTIFIC AND TECHNICAL INFO CTR  
107 S. WEST STREET, PMB 803  
ALEXANDRIA, VA 22314

ATTN:	SUBMITTED:	2007-11-02 10:15:11
PHONE: 571-272-2517	PRINTED:	2007-11-02 11:56:49
FAX: 571-272-0230	REQUEST NO.:	REG-14255951
E-MAIL: STIC-DOCS@uspto.gov	SENT VIA:	DOCLINE
	DOCLINE NO.:	23646654

---

REG	Copy	Journal
-----	------	---------

---

TITLE:	ZHONGGUO YAO WU HUA XUE ZA ZHI = CHINESE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY
PUBLISHER/PLACE:	'Zhongguo yao wu hua xue za zhi' bian ji Shenyang :
VOLUME/ISSUE/PAGES:	2003;13(1):28-30 28-30
DATE:	2003
AUTHOR OF ARTICLE:	meng
ISSN:	1005-0108
OTHER NUMBERS/LETTERS:	Unique ID.: 101124077 23646654
SOURCE:	Unique Key
MAX COST:	\$4.00
COPYRIGHT COMP.:	Guidelines
CALL NUMBER:	W1 ZH325AG (Gen)
REQUESTER INFO:	642822
DELIVERY:	E-mail Post to Web: STIC-DOCS@uspto.gov
REPLY:	Mail:

KEEP THIS RECEIPT TO RECONCILE WITH BILLING STATEMENT  
For problems or questions, contact NLM at [http://wwwcf.nlm.nih.gov/ill/ill\\_web\\_form.cfm](http://wwwcf.nlm.nih.gov/ill/ill_web_form.cfm) or phone 301-496-5511.  
Include LIBID and request number.

NOTE:-THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW (TITLE 17, U.S. CODE)

NLM Collection Access Section, Bethesda, MD

文章编号:1005-0108(2003)01-0028-03

## 利奈唑酮的合成工艺改进

孟庆国, 刘 浚

(中国医学科学院 中国协和医科大学医药生物技术研究, 北京 100050)

**摘 要:**目的 改进利奈唑酮的合成工艺。方法 以 3,4-二氟硝基苯为原料, 经取代、还原、酰化、缩合、酯化、取代、氢解及乙酰化反应合成利奈唑酮, 对 4 步反应进行了改进。结果 成功地合成出利奈唑酮, 总收率为 11.30%。结论 改进后的合成方法反应时间缩短、成本降低、不用叠氮钠, 操作简便。

**关键词:**药物化学; 制备; 工艺研究; 利奈唑酮

中图分类号: R914.5

文献标识码: A

利奈唑酮(linezolid, 商品名为 Zyvox)为化学全合成的抗菌药, 用于治疗耐多种药物的 G<sup>+</sup> 菌和结核杆菌感染, 显示出极好的前景。2000 年 4 月美国 FDA 正式批准利奈唑酮(1)上市, 用于治疗耐万古霉素肠球菌(VRE)引起的菌血症、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的肺炎和综合性皮肤感染以及耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)

引起的菌血症, 利奈唑酮的作用机制是抑制细菌蛋白质合成的最早阶段。

本研究对文献报道的合成方法中的 4 步反应进行了改进<sup>[1,2]</sup>, 成功地合成利奈唑酮, 合成路线见图 1。改进后的实验方法操作简便, 成本降低, 反应时间缩短, 收率与文献[2]接近。

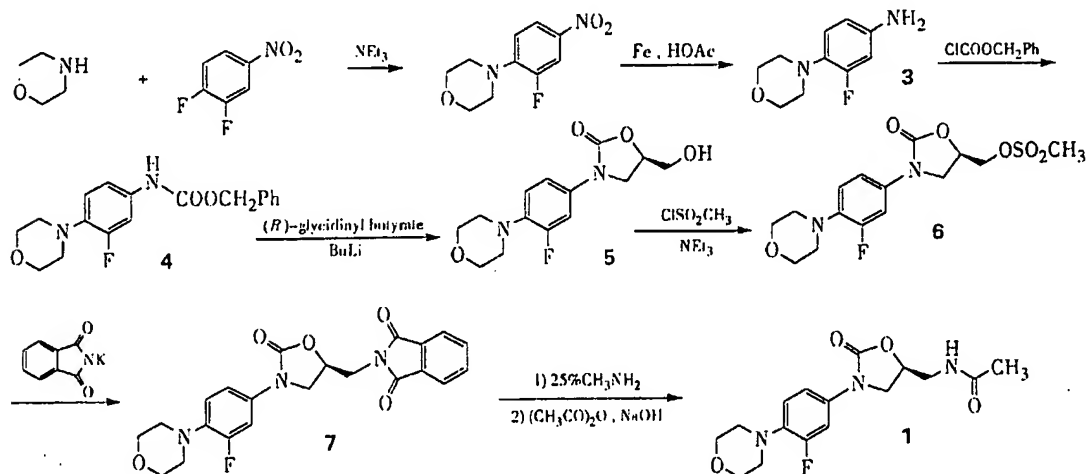


Fig.1 The synthetic route of linezolid

### 1 实验部分

熔点用 X6 精密熔点仪及 RY-1 型熔点仪(毛细管法)测定, 温度未经校正。质谱用 ZAB-2F 和 Autospect-Ultima ETOF 质谱仪测定。核磁共振谱用 WYS-300 型核磁共振仪测定, TMS

为内标。TLC 采用 E. Merck 公司的预铺硅胶铝箔卷(DC-alurolle Kieselgel 60GF<sub>254</sub>, 0.2 mm 厚)。青岛海洋化工厂出品的硅胶 H 用于减压柱色谱纯化。

#### 1.1 3-氟-4-吗啉基硝基苯(2)的合成

在 500 mL 四口瓶中, 加入 110 mL 乙酸乙

收稿日期: 2002-10-08

作者简介: 孟庆国(1965-), 男(汉族), 山东五莲人, 军事医学科学院毒物药物研究所, 副研究员, 博士, 主要从事肽、核酸及抗感染药物的合成, Tel: (010)66931644-5, E-mail: qinggmeng@163.com。

酯,吗啉 19.07 mL (0.218 mol),三乙胺 12.34 mL (0.215 mol),室温机械搅拌,缓慢滴加 3,4-二氟硝基苯 22.0 mL (0.199 mol),搅拌 72 h,乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得黄色固体,丙酮-水重结晶,得黄色晶体 42.70 g,收率:95.0%, mp 112~113℃ (文献[1] 收率:98%, mp 111~112℃)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.98 (dd, 1H, Ar-H), 7.89 (dd, 1H, Ar-H), 6.92 (t, 1H, Ar-H), 3.87 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>—), 3.28 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>—)。

### 1.2 3-氟-4-吗啉基苯胺(3)的合成

在 500 mL 三口瓶中,加入还原铁粉 8.40 g (0.150 mol),冰乙酸 1.4 mL (24.27 mmol), 30 mL 水,机械搅拌,回流活化 30 min,缓慢滴加化合物 2 (50 mmol) 的乙醇溶液,加完后再反应约 30 min,趁热过滤,蒸干溶剂,得浅白色固体,乙酸乙酯洗涤滤饼 3 次,合并滤液,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得浅白色固体 9.71 g,收率:90.98%,直接用于下步反应。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 6.78 (t, 1H, Ar-H), 6.45 (d, 1H, Ar-H), 6.39 (d, 1H, Ar-H), 3.85 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>—), 3.02 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>—)。

### 1.3 N-苄氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺(4)的合成

在 1 000 mL 四口瓶中,加入化合物 3 9.71 g (49.47 mmol), 166 mL 丙酮, 84 mL 水, 0℃, 加入碳酸氢钠 7.77 g (92.50 mmol), 机械搅拌,滴加氯甲酸苄酯 6.63 mL (50.95 mmol), 搅拌 16 h, 抽滤,得白色固体 5.47 g, 滤液倾入 550 mL 冰水混合物中(碎冰-水=1:2, V:V), 析出浅红色絮状物, 抽滤,得到固体 6.83 g, 所得固体均经丙酮-水重结晶,合并收率为 76.10%, mp 123~124.5℃ (文献[1] 收率:70%, mp 123~124℃)。FAB-MS *m/z*: 330 [*M*<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.36 (m, 5H, Ar-H), 6.96 (t, 2H, Ar-H), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 5.19 (s, 2H, —COOCH<sub>2</sub>Ar), 3.87 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>—), 3.04 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>—)。

### 1.4 (R)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(5)的合成

在 100 mL 三口瓶中(120℃烘烤 2 h 以上), 加入 4.12 g (12.63 mmol) 化合物 4, 无水四氢呋喃 50 mL, -78℃, 氮气保护, 滴加 2 mol/L 丁基锂溶液 6.24 mL (12.48 mmol), 于 -78℃, 搅拌 50 min, 滴加 1.80 mL (R)-缩甘油丁酸酯 (12.75 mmol, 5 mL 无水 THF), -78℃, 反应

1 h, 撤去丙酮浴, 升至室温, 搅拌 16 h, 出现大量黄色沉淀, 加入 2 mL 饱和氯化铵溶液, 蒸干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 得浅黄色固体, 乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得白色无定形固体 2.64 g, 收率: 70.56%, mp 112~113℃ (文献[1] 收率: 85%, mp 112~114℃)。FAB-MS *m/z*: 297.1 [*M* + *H*<sup>+</sup>] (100)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.43 (dd, 1H, Ar-H), 7.09 (dd, 1H, Ar-H), 6.96 (t, 1H, Ar-H), 4.73 (m, 1H, H-5), 4.02 (m, 3H, H-4, —CH<sub>2</sub>OH), 3.87 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>—), 3.76 (d, 1H, 4-H), 3.06 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>—)。

### 1.5 (R)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯(6)的合成

在 100 mL 三口瓶中,加入 50 mL 无水二氯甲烷, 2.62 g (8.84 mmol) 化合物 5, 三乙胺 2.43 mL (17.43 mmol), 0℃, 滴加甲磺酰氯 0.954 mL (12.32 mmol), 反应 20 min, 出现大量白色沉淀, 二氯甲烷萃取, 蒸干溶剂, 得白色固体, 乙腈-水重结晶, 得白色晶体 3.21 g, 收率: 96.97%。FAB-MS *m/z*: 374.1 [*M*<sup>+</sup>]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 7.45 (dd, 1H, Ar-H), 7.11 (m, 2H, Ar-H), 4.93 (m, 1H, H-5), 4.47 (m, 2H, —CH<sub>2</sub>OH), 4.12 (t, 1H, H-4), 3.95 (d, 1H, H-4), 3.10 (t, 7H, —CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>—), 3.08 (t, 4H, —CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>—)。

### 1.6 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺(7)的合成

在 100 mL 三口瓶中,加入 800 mg (2.139 mmol) 化合物 6, 10 mL DMF, 无水碳酸钾 591 mg (4.278 mmol), 邻苯二甲酰亚胺钾盐 475.8 mg (2.567 mmol), 80℃, 反应 1.5 h, 蒸去 DMF, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸干, 得到白色固体, 不经分离, 直接用于下一步反应, mp 197~199℃。

### 1.7 (S)-[3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺(1)的合成

在 250 mL 三口瓶中,加入化合物 7, 无水乙醇 100 mL, 体积分数为 25% 甲胺水溶液 4.63 mL (21.39 mmol), 回流 1 h, 蒸干溶剂, 得到化合物 8 (粗品), 加入 0.1 mol/L 盐酸溶液 50 mL, 乙酸乙酯萃取两次, 水相转移至 100 mL 三口瓶中, 用适量氢氧化钠调至弱碱性 (pH 8~9), 加入 0.61 mL (6.417 mmol) 乙酸酐, 反应 10 min, 乙酸乙酯萃

取,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,柱色谱纯化,乙酸乙酯-石油醚重结晶,得到白色固体 429.8 mg,收率:55.0%(后3步反应)。mp 182 ~ 183.5℃(文献[1] mp 181.5 ~ 182.5℃)。FAB-MS  $m/z$ : 338.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.47(dd, 1H, Ar-H), 7.06(dd, 1H, Ar-H), 6.99(t, 1H, Ar-H), 6.13(br s, t, 1H, —NH—), 4.77(m, 1H, H-5), 4.02(t, 1H, H-4), 3.88(t, 4H, —CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>—), 3.75(dd, 1H, H-4), 3.65(m, 2H, —CH<sub>2</sub>OH), 3.09(t, 4H, —CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>—), 2.02(s, 3H, —COCH<sub>3</sub>)。 $^{13}C$ -NMR( $CDCl_3$ , 75.46 MHz)  $\delta$ : 171.10, 157.25, 154.39(d), 136.77, 133.15, 119.08, 114.12, 107.92(d), 72.13, 67.23, 51.33(d), 47.97, 42.32, 23.50。

## 2 结果与讨论

对文献报道的合成方法中的4步反应进行了改进<sup>[1]</sup>: 1)按照文献方法,以四氢呋喃为溶剂,用甲酸铵和质量分数为10%的Pd/C还原化合物2的硝基,室温反应16 h,只有极少量预期产物生成,延长反应时间或回流,绝大多数原料仍未反应。改用铁粉还原硝基,反应时间缩短为1 h,收率为91%,成本降低。2)文献方法中叠氮钠取代甲烷磺酸酯,反应虽然定量进行,但叠氮化合物容易引起爆炸,后处理有一定的危险性。采用邻苯二甲酰亚胺钾盐与甲磺酸酯反应,反应定量进行,

产物不经分离直接用于下步反应。3)文献方法采用催化氢化方法还原叠氮,反应需要16 h才能完成,本工艺用体积分数为25%甲胺水溶剂胺解,反应只需要1 h。4)文献方法采用吡啶和乙酸酐进行乙酰化,吡啶不仅具有较大的刺激性又污染环境,而且给TLC检测反应过程带来极大不便。采用甲胺氨解,以适当方法处理后,用乙酸酐和氢氧化钠乙酰化得到利奈唑酮。

与文献[3]相比,改进后的合成方法避免使用叠氮钠,采用邻苯二甲酰亚胺钾盐与甲磺酸酯反应,产物不经分离,直接用体积分数为25%甲胺水溶剂氨解得到化合物8;第一步取代反应,用三乙胺代替进口的二异丙基乙基胺,收率与文献值一致<sup>[3]</sup>,且成本降低。改进后的合成方法采用铁粉还原硝基,收率为91%,与文献方法接近,改动较大的后3步反应收率为25.48%,与文献[1]收率(25.11%)接近,总收率为11.30%;操作简便、安全,成本降低;反应时间缩短,15 h即可完成后续3步反应,更适合于工业化生产。

### 参考文献:

- [1] Brickners SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, *et al.* Synthesis and antibacterial activity of U-100766 and U-100592[J]. *J Med Chem.* 1996, 39(3): 673-679.
- [2] Lizondo L, Rabasseda X, Castaner J. Linezolid[J]. *Drugs Future*, 1996, 21(11): 1116-1123.
- [3] 孟庆国,金洁,刘俊.利奈唑酮的合成[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(5): 378-380.

## Modification of the synthetic technology of linezolid

MENG Qing-guo, LIU Jun

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Aim To synthesize linezolid and modify its synthetic technology. **Methods** Linezolid has been synthesized through substitution, reduction, acylation, condensation, esterification, substitution, aminolysis and acetylation from the original material 3,4-difluoronitrobenzene. **Results** Linezolid has been synthesized in the total yield 11.30% and the result is similar to the literature result without using NaN<sub>3</sub>. **Conclusion** The modified technology is very convenient to operate with low consumption and complete safety.

**Key words:** medicinal chemistry; preparation; process research; linezolid